

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MARTINA MÜLLER-SCHILLING
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Der Einfluss sozioökonomischer und soziogeographischer Determinanten auf das
Risiko systemischer bakterieller Infektionen bei Kindern

–

Eine Fall-Kontroll-Studie in der periurbanen Zone der ghanaischen Großstadt Kumasi

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Peter Sothmann

2016

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MARTINA MÜLLER-SCHILLING
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Der Einfluss sozioökonomischer und soziogeographischer Determinanten auf das
Risiko systemischer bakterieller Infektionen bei Kindern

–

Eine Fall-Kontroll-Studie in der periurbanen Zone der ghanaischen Großstadt Kumasi

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Peter Sothmann

2016

Dekan:

Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Bernd Salzberger

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Jürgen May

Tag der mündlichen Prüfung:

19.10.2016

Inhaltsverzeichnis

Deutsche Zusammenfassung der Originalarbeit	4
1 Einleitung	5
2 Methoden	8
2.1 Studiengebiet	8
2.2 Studienpopulation	8
2.3 Labordiagnostik	9
2.4 Messung der Urbanität	9
2.5 Messung des sozioökonomischen Status	10
2.6 Statistische Analyse	10
3 Ergebnisse	11
3.1 Laborresultate	11
3.2 Studienorte und Urbanität	11
3.3 Sozioökonomischer Status	12
3.4 Urbanität, sozioökonomischer Status und Bakteriämie	12
4 Diskussion	13
4.1 Erregerspektrum, Fallzahlen	13
4.2 Skalenentwicklung: Urbanität und SES	13
4.3 Urbanität und Bakteriämie	14
4.4 SES und Bakteriämie	16
4.5 Urbanität, SES und Bakteriämie	16
4.6 Limitationen	17
5 Schlussfolgerung	18
6 Literaturverzeichnis	19
Danksagung	
Lebenslauf	
Eidesstattliche Erklärung	
Originalarbeit	

Deutsche Zusammenfassung der Originalarbeit

Der Einfluss sozioökonomischer und soziogeographischer Determinanten auf das Risiko systemischer bakterieller Infektionen bei

Kindern

–

**Eine Fall-Kontroll-Studie in der periurbanen Zone der ghanaischen
Großstadt Kumasi**

1 Einleitung

Infektionskrankheiten tragen trotz ihres globalen Rückgangs weiterhin substantiell zur Morbidität und Mortalität in ressourcenarmen Ländern bei. In Subsahara-Afrika (SSA) sind Infektionskrankheiten für 75% der Todesfälle bei Kindern unter dem fünften Lebensjahr verantwortlich und bestimmen somit maßgeblich die Höhe der Kindersterblichkeit [1]. Akute fieberhafte Erkrankungen sind in dieser Altersgruppe außerdem der häufigste Grund für Arztkonsultationen und Hospitalisierungen in SSA [2]. Während einem Teil dieser Erkrankungen ein meist gastrointestinaler oder respiratorischer Fokus zugeordnet werden kann, stellen systemische Infektionen noch immer eine diagnostische Herausforderung dar [3–6]. In den letzten Jahren bildete die systematische Untersuchung der Ätiologie fieberhafter Erkrankungen deshalb einen Schwerpunkt der tropenmedizinischen Forschung in SSA [7]. Hierbei zeigte sich einerseits, dass die Bedeutung von Malaria als wichtigste Ursache fieberhafter systemischer Infektionen in vielen Gebieten abnimmt. Andererseits wurde der Stellenwert systemischer bakterieller Infektionen als Fieberursache deutlich [8,9].

Eine 2010 veröffentlichte Metaanalyse von 22 Studien zu systemischen Infektionen in Afrika zeigt, dass bei 13,5% der Erwachsenen und bei 8,2% der Kinder, die mit einer fieberhaften Erkrankung hospitalisiert wurden, eine Bakteriämie nachgewiesen werden konnte. Hierbei wurden 29% der Fälle von *Salmonella enterica* verursacht. Diese Spezies war damit das häufigste Pathogen bei Erwachsenen und das zweithäufigste bei Kindern. Unter den systemischen Salmonellosen machen invasive nicht-typhoide Salmonellen (iNTS) mit über 85% den größten Anteil aus [2]. Damit steht SSA im Gegensatz zu den übrigen Regionen der Welt, in denen iNTS eine untergeordnete Rolle spielen [10]. Die Gründe liegen zum einen in der Assoziation zu HIV und dessen vergleichsweise hoher Prävalenz in der Erwachsenenpopulation mancher Regionen SSAs [11,12]. Zum anderen scheinen bei Kindern Infektionen mit und Erkrankungen durch Malariaparasiten für iNTS zu prädisponieren [13–15]. So konnte in Gambia und Tansania ein starker Zusammenhang zwischen den Inzidenzen von Malaria und iNTS nachgewiesen werden [16,17]. Eine weitere Studie aus Kenia beschreibt eine höhere Inzidenz von iNTS in einem ländlichen Gebiet hoher Malaria-Endemizität als in einem städtischen Slumgebiet mit geringer Malariatransmission. Allerdings unterschieden sich die betrachteten Studienggebiete dort auch

hinsichtlich anderer Kriterien, die für die Epidemiologie der Erkrankung eine Rolle spielen [12].

Bei NTS handelt es sich um anthroponozoonotische Erreger. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral durch Exposition zu tierischen oder menschlichen Ausscheidern beziehungsweise entsprechend kontaminierten Nahrungs- und Trinkwasserquellen [18,19]. Als Risikofaktoren für iNTS bei Kindern sind zudem schwere Mangelernährung und Anämie beschrieben [14]. Die genannten Punkte lassen demnach eine Assoziation mit soziogeographischen und sozioökonomischen Determinanten möglich erscheinen. Studien, die diesen Zusammenhang untersuchen, sind jedoch rar. In der bereits erwähnten Studie aus Kenia ist zwar der Anteil von iNTS im ländlichen Studiengebiet deutlich größer (38,7% versus 3,0% der positiven Blutkulturen), generell treten Bakteriämie-Fälle in dem städtischen Slumgebiet jedoch häufiger auf (10,8% versus 4,3% der Studienpatienten) [12].

Während Studien zu systemischen bakteriellen Infektionen in SSA bisher einen Fokus auf Altersverteilung, Erregerspektrum, Resistenzlage und Koinfektionen gelegt haben, werden Daten über die Auswirkung soziogeographischer und sozioökonomischer Faktoren auf die Epidemiologie dieser Erkrankungen weiter dringend benötigt. Dies ist umso wichtiger, als Afrika aktuell einem drastischen demographischen, sozioökonomischen und soziogeographischen Wandel unterliegt, der die Epidemiologie übertragbarer Erkrankungen entscheidend beeinflussen kann [20]. Das Programm der Vereinten Nationen für menschliche Siedlungen (UN-Habitat) prognostiziert eine Verdopplung der afrikanischen Bevölkerung von rund einer Milliarde im Jahr 2015 auf rund 2 Milliarden im Jahr 2040. Gleichzeitig wird sich die Stadtbevölkerung Afrikas von 400 Millionen auf 1,2 Milliarden Menschen verdreifachen. Der Kontinent hat damit eine der höchsten Urbanisierungsraten der Welt.

Die vorliegende Studie wurde in dem westafrikanischen Staat Ghana durchgeführt. Obwohl das Armutsniveau in afrikanischen Städten generell niedriger ist als in ländlichen Gegenden, lebten im Jahr 2006 weiterhin etwa 10% der Stadtbevölkerung Ghanas unterhalb der Armutsgrenze von 1,25 US-Dollar pro Tag, 43% der Stadtbevölkerung lebten in Slums. Diese informellen Siedlungen weisen, gemessen an der hohen Bevölkerungsdichte, einen schlechteren Zugang zu elementarer Infrastruktur wie Gesundheits- und Bildungseinrichtungen, Abwasser- und Abfallbeseitigung oder Elektrizität auf. In Ghana hatten 2009 nur knapp 40% der Stadtbevölkerung An-

schluss an das Wasserversorgungssystem. Bewohnern von Slums steht diese Infrastruktur typischerweise nicht oder nur sehr eingeschränkt zur Verfügung [21]. Die in SSA stattfindende Urbanisierung birgt also nicht für alle Teile der Bevölkerung eine Verbesserung der Lebensumstände. Auch geht sie nicht zwingend mit einem Anstieg des sozioökonomischen Status (SES) einher. Die gesundheitlichen Auswirkungen dieses gesellschaftlichen Wandels sind folglich komplex und bisher wenig erforscht [20].

Um soziogeographische und sozioökonomische Faktoren in epidemiologischen Modellen zu berücksichtigen, bedarf es geeigneter Methoden der Quantifizierung. Sie müssen in der Lage sein, die Komplexität der Lebensverhältnisse in ressourcenarmen Ländern abzubilden. Die Messung von Urbanität erfolgt konventionell durch Einteilung in die semiquantitativen Kategorien rural bis urban, basierend auf Populationsdaten wie Einwohnerzahl oder Einwohnerdichte. Diese Methode erscheint für ressourcenarme Länder ungeeignet, da sie relevante Aspekte von Urbanität unberücksichtigt lässt, die wie oben beschrieben nicht notwendigerweise mit der Einwohnerzahl assoziiert sind. Sie ist außerdem nicht in der Lage, graduelle Unterschiede von Urbanität darzustellen [22]. Es wurden daher skalenbasierte Methoden entwickelt, die zusätzliche Informationen zu Ökonomie, Bildung, Gesundheit, Verkehr, Dienstleistungen, Wasserversorgung und Bebauungsstruktur enthalten und die Einordnung auf einem kontinuierlichen Urbanitätsspektrum möglich machen. Sie wurden bisher überwiegend im ost- und südostasiatischen Raum angewandt [23].

Auch die konventionelle Messung des SES erscheint im Kontext ressourcenarmer Länder nicht ideal. Sie basiert auf monetären Indikatoren wie Einkommen, Steueraufkommen oder Ausgaben für Konsumgüter, die dort nicht zuverlässig erfasst werden können. Gerade ärmere Bevölkerungsschichten, die zu einem großen Teil im informellen Sektor beschäftigt sind oder Subsistenzwirtschaft betreiben, werden so nicht adäquat abgebildet. Auch hier bietet eine skalenbasierte Methode Vorteile, die den finanziellen Status durch den Besitz von Haushaltsgütern abschätzt und außerdem Informationen zum Bildungsniveau enthält [24,25].

Ziel der vorliegenden Studie ist es, den Einfluss soziogeographischer und sozioökonomischer Faktoren auf das Risiko und Erregerspektrum systemischer bakterieller Infektionen bei Kindern in Ghana zu untersuchen. Hierzu wurden neben etablierten epidemiologischen Methoden zum ersten Mal skalenbasierte Methoden benutzt, um

die Zusammenhänge von Urbanität und SES zu quantifizieren und adäquat abzubilden [26].

2 Methoden

2.1 Studiengebiet

Kumasi ist die Hauptstadt der Ashanti-Region und mit einer Gesamtpopulation von 2 Millionen Menschen gleichzeitig die zweitgrößte Stadt Ghanas. Das mittlere jährliche Bevölkerungswachstum von 7,4% hat in den letzten zehn Jahren zu einer Expansion der periurbanen Zone geführt, die sich vor allem entlang der großen Ausfallstraßen zeigt [27]. Die Patienten wurden für die vorliegende Studie am St. Michael's Krankenhaus (St. Michael's Hospital; SMH) in Pramso, einem Vorort von Kumasi, rekrutiert. Pramso liegt 20 Kilometer südöstlich des Stadtzentrums an einer der großen Ausfallstraßen und hat 3.259 Einwohner. Das Einzugsgebiet des Krankenhauses erstreckt sich vom Stadtzentrum Kumasis über eine periurbane Zone bis auf den sehr ländlich geprägten Osten des Bosomtwe-Distrikts. SMH ist die größte Gesundheitseinrichtung im Bosomtwe-Distrikt. Nach Rodung der Primärvegetation werden unbebaute Flächen heute überwiegend als Farmland genutzt. Malaria ist im gesamten Studiengebiet holoendemisch, die Transmissionsrate ist ganzjährig hoch [28]. Die Kindersterblichkeit Ghanas liegt bei 72 pro 1000 Lebendgeburten. Die HIV-Prävalenz innerhalb der erwachsenen Bevölkerung beträgt 1,4% [29].

2.2 Studienpopulation

Nach erfolgter Aufklärung über die Studie und Einwilligung der Erziehungsberechtigten wurden zwischen Januar und Dezember 2012 alle Kinder unter 15 Jahren rekrutiert, die sich mit Fieber (tympanisch $\geq 38^{\circ}\text{C}$) in der Ambulanz des SMH vorstellten. Neben der Anamnese wurden auch sozioökonomische Daten der Familie wie beispielsweise zum Bildungsgrad der Eltern, zum Besitz von Konsumgütern, zur Erwerbstätigkeit und zum Wohnumfeld erhoben. Bei allen Studienteilnehmern erfolgte eine venöse Blutentnahme. Die Patienten wurden nach den Leitlinien des Krankenhauses behandelt.

Die Studie wurde vom Committee on Human Research, Publications and Ethics der School of Medical Sciences, Kwame Nkrumah University of Science and Technology in Kumasi geprüft und genehmigt.

2.3 Labordiagnostik

Zur bakteriologischen Diagnostik wurden 1 bis 3 ml Vollblut in ein pädiatrisches Blutkulturmedium (BACTEC Peds Plus™, Firma Becton Dickinson, NJ 07417, USA) überführt und mittels eines automatisierten Blutkultursystems inkubiert (BACTEC 9050, Firma Becton Dickinson, NJ 07417, USA). Der Erregernachweis aus positiven Blutkulturen erfolgte durch Gramfärbung, Mikroskopie und Kultur auf Standardmedien. Zur Malaria-Diagnostik wurden Dicker Tropfen und Blutausschlag angefertigt, mittels Giemsa-Lösung gefärbt und von zwei unabhängigen Untersuchern mikroskopisch analysiert. Bei nicht übereinstimmenden Ergebnissen fand eine dritte Lesung statt. In 39 (1,7%) Fällen wurde keine Malariadiagnostik durchgeführt. Diese Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen.

2.4 Messung der Urbanität

Aufbau und Validierung einer numerischen Skala zur Messung der Urbanität folgte den Prinzipien der Skalenentwicklung von DeVellis [30] und Netemeyer & Bearden [31]. Die verwendeten Siedlungs-Charakteristika wurden anhand einer Literaturrecherche ausgewählt und acht thematischen Gruppen zugeordnet: Bevölkerungsgröße, Ökonomie, Bildung, Gesundheit, Verkehr, öffentliche und private Dienstleistungen, Wasser und Abwasser sowie Bebauung. Die verwendeten Daten entstammten, soweit verfügbar, dem aktuellen Zensus des Ghana Statistical Service [23,32]. Zusätzliche Informationen zur Verfügbarkeit privater Dienstleistungen, zur Straßenbeschaffenheit sowie zur Anbindung durch öffentliche Verkehrsmittel wurden selbst erhoben. Jede der acht Themengruppen wurde mit einer Maximalpunktzahl von zehn Punkten versehen und alle Variablen innerhalb einer Gruppe gleich gewichtet. Die Urbanität wurde durch Addition der Punktwerte der einzelnen Variablen innerhalb jeder Gruppe berechnet und reicht somit von 0 bis 80 Punkten.

Validität und Reliabilität der Skala wurden nach den Kriterien von Cyril et al. beurteilt [23]. Dabei wurde die Eindimensionalität der Skala mittels explorativer Faktorenanalyse getestet. Die Korrelation der acht Themengruppen untereinander sowie die Eignung der Skala als Indikator wurden mittels Kaiser-Meyer-Olkin measure of sampling

adequacy (MSA) bzw. dem Kaiser-Meyer-Olkin-Kriterium (KMK) überprüft. Zur Bestimmung der Reliabilität wurde Cronbachs Alpha ermittelt.

2.5 Messung des sozioökonomischen Status

Die skalenbasierte Messung des SES unter Verzicht auf monetäre Indikatoren wurde bereits mehrfach beschrieben [24,33,34]. Sie erfolgte mittels Hauptkomponentenanalyse und basierte auf Individualdaten aus den Bereichen Bildung (Bildungsgrad der Mutter), Ausstattung der Wohnstätte (Energiequelle zum Kochen, Trinkwasserquelle, Art der sanitären Einrichtung) und Besitz von Haushaltsgütern (Mobiltelefon, Fernsehgerät, Computer, Kühlschrank). Auch hier wurden Validität und Reliabilität mittels MSA, KMK und Cronbachs Alpha ermittelt.

2.6 Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung wurden Probanden mit positiver Blutkultur als Fälle und Probanden mit negativer Blutkultur als Kontrollen definiert. Entsprechend wurden für die Analysen auf Erregerebene Probanden mit dem kulturellen Nachweis eines bestimmten Erregers als Fälle und Probanden mit negativer Blutkultur als Kontrollen definiert. Probanden, bei denen ein anderer Erreger nachgewiesen wurde, wurden in diesem Fall von der Analyse ausgeschlossen. Probanden, deren Blutkultur das Wachstum möglicher Kontaminanten (z.B. *Bacillus spp.*, *Micrococcus spp.* oder Koagulase-negative Staphylokokken) zeigte, wurden generell aus allen Analysen ausgeschlossen.

Die Assoziation zwischen Bakteriämie und Urbanität beziehungsweise Bakteriämie und SES wurde mittels logistischer Regression bestimmt und als Odds Ratio (OR) mit dazu gehörigem 95%-Konfidenzintervall (CI) angegeben. Die Probanden wurden dazu anhand ihres Urbanisierungs- und sozioökonomischen Scores in Quartilen eingeteilt. Um die Korrelation zwischen den kategorischen Variablen Urbanität und SES zu bestimmen, wurde Spearmans Rangkorrelationskoeffizient berechnet. Im multivariaten Regressionsmodell wurden die ORs für potentielle Störfaktoren (Confounder) adjustiert (aOR). Zur Datenanalyse wurde die Statistiksoftware Stata Version 12 (StataCorp LP, College Station, USA) verwendet.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurde 2.306 Krankenhauskonsultationen in die Analyse eingeschlossen. Bei 375 (16,3%) Konsultationen kam es zu einer Hospitalisierung, die mittlere Liegezeit betrug dabei 2,8 Tage (Standardabweichung: 1,3 Tage). Weibliche Probanden waren mit 46,4% (n=1.071) leicht unterrepräsentiert. Das mediane Alter betrug 34 Monate (Interquartilenbereich [IQR]: 16–63 Monate).

3.1 Laborresultate

Bei 72 (3,1%) Probanden zeigte die Blutkultur das Wachstum eines Pathogens. Diese Patienten wurden entsprechend als Fälle definiert. Das mediane Alter der Fälle betrug 30 Monate (IQR: 18–65). Die häufigsten Erreger waren NTS (n=24; 33,3%), *S. Typhi* (n=18; 25,0%) und *Streptococcus pneumoniae* (n=15; 20,8%). Kontrollen (n=2.234; 96,9%) hatten ein medianes Alter von 35 Monaten (IQR: 16–62). Eine Plasmodien-Parasitämie wurde bei 16 (22,2%) Fällen und 850 (38,8%) Kontrollen festgestellt. Bei 1.345 (61,3%) Probanden lag weder eine Bakteriämie noch eine Parasitämie vor.

3.2 Studienorte und Urbanität

Das 375 km² große Einzugsgebiet des SMH umfasst 73 Siedlungen, von denen 49 im Bosomtwe Distrikt, 22 im Kumasi Metropolis Distrikt und je 1 im Ejisu Juaben Distrikt und im Atwima Kwanwoma Distrikt liegen. Die Einwohnerzahl der Siedlungen variierte zwischen 214 und 72.105 Individuen (Median 1.608; IQR: 738–8.150), der Urbanitätsgrad reichte von 6,0 bis 78,5 Punkten (Median 31,3; IQR: 20,5–65,3).

Bei der Validierung der Urbanitätsskala mittels explorativer Faktorenanalyse lag der Eigenwert des ersten Faktors bei 6,1, während alle weiteren Faktoren Eigenwerte von unter 1 zeigten. Hiermit war nach dem Kaiser-Kriterium die Eindimensionalität der Skala gegeben. Der erste Faktor erklärte 96,6% der Gesamtvarianz. MSA-Werte von über 0,89 für alle thematischen Gruppen sowie ein KMK-Wert von 0,93 zeigten eine sehr gute Eignung der Themengruppen als Skalenkomponenten. Die interne Konsistenz der Skala war hoch (Cronbachs alpha = 0,96).

3.3 Sozioökonomischer Status

Die Messung des SES erfolgte auf Individualebene und basierte auf acht Variablen aus den Bereichen Bildung, Ausstattung der Wohnstätte und Besitz von Haushaltsgütern. Die Hauptkomponentenanalyse dieser Variablen erbrachte einen Eigenwert von 4,1 für die erste Komponente. Alle weiteren Komponenten wiesen Eigenwerte von 1 oder weniger auf. Die erste Komponente wurde entsprechend zur Quantifizierung des SES herangezogen. Sie erklärte 51% der Gesamtvarianz.

Die MSA-Werte lagen für alle zugrunde liegenden Variablen bei über 0,78. Der KMK-Wert von 0,86 zeigte eine gute Eignung der zugrunde liegenden Daten als Skalenkomponenten. Die interne Konsistenz war akzeptabel (Cronbachs Alpha = 0,70).

3.4 Urbanität, sozioökonomischer Status und Bakteriämie

Insgesamt nahm die Rate der positiven Blutkulturen mit steigendem Urbanitätsgrad ab. Vom Stratum der niedrigsten zum Stratum der höchsten Urbanität betrug der Anteil der Bakteriämiefälle 5,0% (n=29), 2,9% (n=13), 2,7% (n=14) und 2,1% (n=16). In der bivariaten Analyse nahm der Anteil der Fälle in den entsprechenden Strata mit einer OR von 0,7 (95% CI: 0,6–0,9) pro Stratum ab.

NTS allein zeigte mit 14 (2,5%), 6 (1,4%), 3 (0,6%) und 1 (0,1%) Fällen in den jeweiligen Strata ebenfalls einen klaren Rückgang der Positivenrate bei zunehmender Urbanität. Die OR betrug hierbei 0,5 (95% CI: 0,3–0,7) pro Stratum. Wurden die NTS-Fälle aus der Analyse ausgeschlossen, war keine Assoziation zwischen Bakteriämie und Urbanität mehr zu festzustellen (OR = 0,9; 95% CI: 0,7–1,2).

Analog verringerte sich die Rate der positiven Blutkulturen mit steigendem SES. Sie betrug vom Stratum der niedrigsten zum Stratum der höchsten SES 4,4% (n=24), 4,0% (n=24), 2,9% (n=16) und 1,3% (n=8) und nahm dabei mit einer OR von 0,7 pro Stratum ab (95% CI: 0,6–0,9). Eine NTS-Bakteriämie wurden in den entsprechenden Strata bei 10 (1,9%), 10 (1,7%), 3 (0,6%) und 1 (0,2%) Probanden festgestellt. Es bestand – analog zu der Assoziation zwischen NTS-Bakteriämie und Urbanität – ein starker Zusammenhang zwischen NTS-Bakteriämie und SES (OR=0,6; 95% CI: 0,4–0,8). Dieser war deutlich schwächer, wenn NTS-Fälle aus der Analyse ausgeschlossen wurden (OR = 0,8; 95% CI: 0,6–1,0).

Weiterhin bestand ein Zusammenhang zwischen Urbanität und SES (Spearman's Rho = 0,34; $p < 0,001$). Um diesem Rechnung zu tragen und für ein potentiellies Confounding zu adjustieren, wurden die Assoziationen in einem multivariaten Regressionsmodell dargestellt. Die adjustierten Ergebnisse waren hierbei vergleichbar mit den vorherigen kruden Schätzern (aOR=0,8; 95% CI: 0,7–1,0 und aOR=0,8; 95% CI: 0,6–0,9). Entsprechendes konnte auch für die Assoziationen der NTS-Bakteriämie gezeigt werden (aOR=0,5; 95% CI: 0,3–0,8 und aOR=0,6; 95% CI: 0,4–1,0).

4 Diskussion

Bei akut fieberhaften Kindern im SMH in Pramso waren sowohl ein urbanerer Wohnort als auch ein höherer SES mit einer geringeren Rate systemischer bakterieller Infektionen assoziiert. Diese Assoziationen konnten auch im multivariaten Regressionsmodell gezeigt werden. Die Ergebnisse zeigen somit, dass Urbanität und SES unabhängige Risikofaktoren für systemische bakterielle Infektionen darstellen.

4.1 Erregerspektrum, Fallzahlen

In unserer Studie wiesen 3,1% aller fieberhaften Kinder, die sich ambulant im Krankenhaus vorstellten, eine Bakteriämie auf. Das entspricht in etwa den Ergebnissen anderer Studien aus SSA. Brent et al. berichten einen Anteil von 2% positiver Blutkulturen bei ambulanten Kindern in Kenia [6], Thriemer et al. verzeichnen einen Anteil von 4% bei ambulanten Patienten aller Altersgruppen mit Fieber in Sansibar [35]. NTS waren in unserer Studie die häufigsten Erreger, gefolgt von *S. Typhi* und *S. pneumoniae*.

4.2 Skalenentwicklung: Urbanität und SES

Unseres Wissens existiert bislang keine Studie, die eine skalenbasierte Messung von Urbanität im Rahmen infektionsepidemiologischer Untersuchungen in ressourcenarmen Ländern verwendet. Nachdem Urbanitätsskalen für den asiatischen Raum entwickelt wurden, haben Novak et al. ihre Anwendbarkeit in einer multinationalen Studie auch für andere Regionen gezeigt [23,36]. Die von ihnen vorgeschlagenen Komponenten zur Skalenentwicklung wurden für unsere Untersuchungen an die lokalen Gegebenheiten angepasst. Die Prüfung von Reliabilität und Validität erfüllte die in

der Übersichtsarbeit von Cyril et al. definierten Qualitätskriterien [23]. Methodik und Ergebnisse waren außerdem konsistent mit einer Studie von Riha et al., die 2014 erstmals eine Urbanitätsskala im Rahmen einer epidemiologischen Studie in SSA anwendeten [26].

Die Quantifizierung des SES erfolgte in unserer Studie mittels Hauptkomponentenanalyse, deren Gleichwertigkeit gegenüber monetären Methoden von Filmer und Pritchett für mehrere asiatische Länder gezeigt werden konnte [33]. Die Überprüfung von Validität und Reliabilität erbrachte auch hier vergleichsweise gute Ergebnisse [24,25,34].

Riha et al. schlagen vor, Individualdaten entweder für die Quantifizierung des SES zu benutzen oder als Aggregatdaten zur Quantifizierung der Urbanität zu verwenden [26]. In unserer Studie benutzen wir Variablen aus den Bereichen Bildung und Infrastruktur für beide Messungen. Um eine Aussage zur Urbanität der jeweiligen Siedlung zu treffen, werden aggregierte Individualdaten (wie beispielsweise zum Bildungsniveau) mit Daten zur generellen Verfügbarkeit von Infrastruktur (wie beispielsweise Bildungseinrichtungen) kombiniert. Dies erlaubt uns, eine Aussage zum Status des Individuums im Verhältnis zu seinem Umfeld zu treffen und so die komplexen Beziehungen zwischen Individual- und Umgebungsfaktoren zu berücksichtigen [22].

4.3 Urbanität und Bakteriämie

Der Anteil der positiven Blutkulturen nimmt in unserer Studie mit zunehmender Urbanität ab. Niedrige Urbanität ist grundsätzlich mit einer höheren Morbidität und Mortalität bei Kindern verbunden [37]. Bisher haben allerdings nur wenige Studien den Zusammenhang zwischen Urbanität und systemischen bakteriellen Infektionen in SSA dargestellt. Biggs et al. zeigen in einer Studie aus Tansania eine höhere Inzidenz systemischer bakterieller Infektionen in einem ländlichen Studienort verglichen zu einem eher städtischen Studiengebiet. Wie in unserer Studie wird die Assoziation auch dort im Wesentlichen durch iNTS hervorgerufen, während andere Pathogene keinen Zusammenhang zu Urbanität zeigen [38]. Auch Tabu et al. bestätigen mit einer Studie aus Kenia unsere Ergebnisse im Bezug auf iNTS, deren Inzidenz im ländlichen Studiengebiet deutlich höher ist. Im Widerspruch hierzu steht allerdings die höhere Gesamtrate an Bakteriämien im städtischen Studiengebiet (10,8% versus

4,3% der Studienpatienten), die sich durch die höhere urbane Inzidenz von *S. Typhi* begründet [12]. Bei diesem Studiengebiet handelt es sich um eine informelle Siedlung am Stadtrand der kenianischen Hauptstadt Nairobi. Als Slum erfüllt das Gebiet durch seine hohe Bevölkerungsdichte zwar die konventionellen Kriterien einer urbanen Siedlung, trägt mit offenen Abwasserkanälen und unversiegeltem Boden aber Charakteristika niedriger Urbanität. Es ist wahrscheinlich, dass die dort lebende Bevölkerung außerdem einen überwiegend geringen SES aufweist. Die hohe Bevölkerungsdichte kann in Verbindung mit niedriger Urbanität und geringem SES demnach die Mensch-zu-Mensch-Übertragung von *S. Typhi* begünstigen und die hohe Gesamtrate an Bakteriämien in diesem Studiengebiet erklären. Die Ergebnisse unterstützen damit den von uns gezeigten Zusammenhang zwischen Urbanität, SES und Bakteriämie.

Die niedrigen Fallzahlen einzelner Erreger in unserer Studie erlauben Analysen auf Pathogen-Ebene lediglich für iNTS, die stark mit niedriger Urbanität korrelieren. Der Ausschluss von iNTS aus der Analyse führt zu einer deutlichen Abschwächung dieser Assoziation. Es bleibt jedoch unklar, ob iNTS allein für die beschriebenen Assoziationen verantwortlich ist oder ob Effekte anderer Pathogene sich untereinander aufheben. So könnte beispielsweise das Vorkommen fäkal-oral übertragener Erreger unter schlechten hygienischen Bedingungen durch das häufigere Vorkommen respiratorischer Erreger in Gebieten hoher Besiedlungsdichte teilweise verschleiert werden.

Plasmodium falciparum-Infektionen prädisponieren für iNTS bei Kindern [13–15]. Mehrere Studien beschreiben zudem eine Assoziation von Malaria mit niedriger Urbanität [38,39], die auch in unserem Studiengebiet nachgewiesen werden kann [40]. Es erscheint somit wahrscheinlich, dass die dargestellten Assoziationen zwischen iNTS und Urbanität teilweise durch Malaria hervorgerufen werden. Aufgrund des Studiendesigns war es uns jedoch nicht möglich, Malaria in die Analyse mit einzuschließen. Da fieberhafte Kinder sowohl als Fälle als auch als Kontrollen dienen, ergibt sich ein Selektionsbias, der als Berksons Bias beschrieben wird [41]. Während bei den Fällen die vorliegende Bakteriämie mit großer Wahrscheinlichkeit die Ursache des Fiebers darstellt, muss bei Kontrollen ohne Bakteriämie eine alternative Fieberursache, beispielsweise Malaria, vorliegen. Dieser Sachverhalt verzerrt das Vorkommen alternativer Pathogene innerhalb der Fall- und Kontrollgruppen und führt zu

einer Effektumkehr, die Malaria fälschlicherweise als protektiven Faktor für iNTS erscheinen lässt [15].

4.4 SES und Bakteriämie

In unserer Studie nimmt der Anteil systemischer bakterieller Infektionen mit zunehmendem SES ab. Liu et al. weisen in ihrer Untersuchung zu den globalen Ursachen kindlicher Mortalität auf die weiterhin bedeutende Rolle von Infektionskrankheiten in ressourcenarmen Ländern hin. Sie stellen außerdem einen klaren Zusammenhang zwischen Krankheitslast und nationalem Wohlstandsniveau her [1]. Studien, die diesen Zusammenhang auf Individualebene untersuchen, sind jedoch rar. Zwar konnte gezeigt werden, dass das Risiko einer Malaria-Infektion vom SES der Familie abhängt [25], bislang existiert jedoch keine Studie, die eine entsprechende Assoziation für bakterielle Infektionen untersucht. Auch der Zusammenhang zwischen SES und dem Auftreten akuter fieberhafter Erkrankungen scheint nicht abschließend geklärt. So zeigt eine Studie aus vier afrikanischen Ländern (Ghana, Nigeria, Kenia und Sierra Leone) eine höhere Wahrscheinlichkeit akuter fieberhafter Erkrankungen bei Kindern mit niedrigem SES [42]. Untersuchungen aus Tansania und Äthiopien kommen jedoch nicht zu diesem Ergebnis [34,43]. Weiter wurden Daten des Demographic and Health Survey Programmes aus 22 afrikanischen Ländern analysiert. Das Programm erhebt weltweit repräsentative Bevölkerungs- und Gesundheitsdaten. Die Analyse zeigt auf Individualebene nur einen schwachen Zusammenhang zwischen Armut und unspezifischen Fiebererkrankungen. Interessanterweise zeigt sie jedoch auch, dass das Erkrankungsrisiko des Einzelnen vom mittleren Wohlstandsniveau der im Wohnort ansässigen Bevölkerung abhängig ist [44].

4.5 Urbanität, SES und Bakteriämie

Um den komplexen Zusammenhängen zwischen SES und Urbanität Rechnung zu tragen, benutzen wir skalenbasierte Methoden zur Quantifizierung beider Determinanten. In unserer Studie korreliert der SES erwartungsgemäß mit dem Urbanitätsgrad. Erstaunlicherweise werden die Effekte beider Determinanten im multivariaten Regressionsmodell nur geringfügig gemindert, wenn sie für die jeweils andere Variable kontrolliert werden. Diese Beobachtung ist kongruent mit den Ergebnissen von Riha et al., die keine Minderung des Effektes von Urbanität auf das Erkrankungsrisiko zeigen, wenn für den SES kontrolliert wird [26]. Es liegt deshalb nahe, dass SES

und Urbanität weitgehend unabhängige Risikofaktoren für systemische bakterielle Infektionen darstellen.

Zur realistischen infektionsepidemiologischer Risikoabschätzung ist es also erforderlich, SES und Urbanität gleichermaßen zu berücksichtigen. Dies ist vor allem dann von Bedeutung, wenn die Determinanten deutlich voneinander abweichen. So wirken sich einige Charakteristika von Urbanität protektiv auf das Risiko einer Bakteriämie aus: Beispielsweise kann die Verfügbarkeit eines Wasserversorgungs- und Abwasserentsorgungssystems, die bauliche Beschaffenheit des Lebensumfeldes inklusive Straßen und Wohnstätten, der leichtere Zugang zu Bildungs- und Gesundheitseinrichtungen sowie die Erwerbsstruktur außerhalb des Agrarsektors das Auftreten von Infektionskrankheiten mindern [45]. Andererseits kann ein geringer SES für das Individuum ein Hindernis darstellen, von diesen Faktoren zu profitieren. Niedriges Bildungsniveau und damit verbunden geringe Gesundheitskompetenz, niedriger sozialer Status und begrenzte finanzielle Mittel erhöhen nicht nur das Krankheitsrisiko, sie verzögern auch die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und damit den Beginn geeigneter therapeutischer Maßnahmen [34,45,46].

Eine allein auf Populationsdaten wie Einwohnerzahl oder Einwohnerdichte beruhende Klassifizierung der Urbanität erscheint nicht geeignet, die komplexen Lebensverhältnisse ressourcenarmer Länder darzustellen [22,26]. So führt der aktuell stattfindende demographische, sozioökonomische und soziogeographische Wandel zu Siedlungsformen, die zwar mit einer deutlichen Zunahme der Bevölkerungsdichte im Bereich der Großstädte, jedoch nicht immer mit einer parallelen Entwicklung der Infrastruktur einhergehen. Eine skalenbasierte Quantifizierung von Urbanität ist in der Lage, diese Diskrepanzen festzustellen und so eine differenziertere soziogeographische Einschätzung abzugeben. Zusätzlich bietet sie die Möglichkeit, Urbanität auf einem kontinuierlichen Spektrum zu messen und damit auch graduelle Unterschiede innerhalb zusammenhängender Siedlungsräume darzustellen [23,26].

4.6 Limitationen

Die Fallzahlen in unserer Studie entsprechen zwar denen anderer krankenhausbasierter Untersuchungen in SSA [6,35], bringen jedoch einige Einschränkungen mit sich. So sind Analysen auf Pathogen-Ebene nur für iNTS möglich, während der Einfluss sozioökonomischer und soziogeographischer Faktoren auf andere Erreger un-

klar bleibt. Hier sei besonders auf die unklare Rolle von *S. Typhi* hingewiesen, das in unserer Studie das zweithäufigste Pathogen darstellt. Weiter machte die geringe Fallzahl eine Kategorisierung der Studienteilnehmer in SES- und Urbanitätsgruppen erforderlich, sodass die Möglichkeiten der Messung von SES und Urbanität auf einer kontinuierlichen Skala nicht gänzlich ausgeschöpft werden können.

Auch unser Studiendesign birgt Limitationen. Als Querschnittsstudie kann unsere Untersuchung keine Aussage zur zeitlichen Veränderung von Urbanität und SES und deren Beziehung zum Auftreten systemischer bakterieller Infektionen treffen. Durch die Rekrutierung der Studienteilnehmer im Krankenhaus besteht weiterhin die Möglichkeit, dass Individuen mit niedrigem SES und niedriger Urbanität in unserer Studie unterrepräsentiert werden, da sie einen schlechteren Zugang zu Gesundheitseinrichtungen haben. Außerdem könnten aus Gebieten niedriger Urbanität diejenigen Individuen selektiert werden, denen ein hoher SES den Zugang zum Gesundheitssystem ermöglicht. Umgekehrt könnten aus Bevölkerungsgruppen mit niedrigem SES diejenigen Individuen eingeschlossen worden sein, die aufgrund höherer Urbanität einen verbesserten Zugang zum Gesundheitssystem haben. Es erscheint deshalb möglich, dass in unserer Studie gerade diejenigen Individuen unterrepräsentiert sind, die das größte Risiko einer Bakteriämie tragen. Entsprechend ist es möglich, dass unsere Ergebnisse den Einfluss von Urbanität und SES auf das Risiko systemischer bakterieller Infektionen unterschätzen.

5 Schlussfolgerung

Die Länder Subsahara-Afrikas unterliegen einem gravierenden soziogeographischen und sozioökonomischen Wandel, dessen Auswirkungen auf die Epidemiologie von Infektionskrankheiten noch weitgehend unbekannt sind. Die Studie zeigt, dass das Risiko systemischer bakterieller Infektionen vom Wohlstand des Individuums und dem seiner Umgebung abhängt. Sie zeigt auch, dass Urbanisierung für bestimmte Teile der Bevölkerung eine Verschlechterung der Lebensumstände bedeuten und ein höheres Risiko für Infektionskrankheiten bergen kann. Zukünftige infektionsepidemiologische Forschung muss die komplexen Auswirkungen des gesellschaftlichen Wandels in SSA berücksichtigen und so dazu beitragen, eine differenzierte Entscheidungsgrundlage für klinisches und gesundheitspolitisches Handeln zu schaffen.

6 Literaturverzeichnis

1. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379: 2151–61. doi:10.1016/S0140-6736(12)60560-1
2. Reddy E a, Shaw A V, Crump J a. Community-acquired bloodstream infections in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10: 417–32. doi:10.1016/S1473-3099(10)70072-4
3. Berkley JA, Mwangi I, Mellington F, Mwarumba S, Marsh K. Cerebral malaria versus bacterial meningitis in children with impaired consciousness. *QJM*. 1999;92: 151–7.
4. Evans J a, Adusei A, Timmann C, May J, Mack D, Agbenyega T, et al. High mortality of infant bacteraemia clinically indistinguishable from severe malaria. *QJM*. 2004;97: 591–7. doi:10.1093/qjmed/hch093
5. Schwarz NG, Sarpong N, Hüniger F, Marks F, Acquah SE, Agyekum A, et al. Systemic bacteraemia in children presenting with clinical pneumonia and the impact of non-typhoid salmonella (NTS). *BMC Infect Dis*. 2010;10: 319. doi:10.1186/1471-2334-10-319
6. Brent AJ, Ahmed I, Ndiritu M, Lewa P, Ngetsa C, Lowe B, et al. Incidence of clinically significant bacteraemia in children who present to hospital in Kenya: community-based observational study. *Lancet*. 2006;367: 482–8. doi:10.1016/S0140-6736(06)68180-4
7. D’Acremont V, Kilowoko M, Kyungu E, Philipina S, Sangu W, Kahama-Maró J, et al. Beyond Malaria — Causes of Fever in Outpatient Tanzanian Children. *N Engl J Med*. 2014;370: 809–817. doi:10.1056/NEJMoa1214482
8. Murray CJL, Rosenfeld LC, Lim SS, Andrews KG, Foreman KJ, Haring D, et al. Global malaria mortality between 1980 and 2010: A systematic analysis. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2012;379: 413–431. doi:10.1016/S0140-6736(12)60034-8
9. WHO. WHO | World Malaria Report 2013. World Health Organization; 2013.

10. Deen J, von Seidlein L, Andersen F, Elle N, White NJ, Lubell Y. Community-acquired bacterial bloodstream infections in developing countries in south and southeast Asia: A systematic review. *Lancet Infect Dis*. Elsevier Ltd; 2012;12: 480–487. doi:10.1016/S1473-3099(12)70028-2
11. Gordon MA, Kankwatira AMK, Mwafulirwa G, Walsh AL, Hopkins MJ, Parry CM, et al. Invasive Non-typhoid Salmonellae Establish Systemic Intracellular Infection in HIV-Infected Adults: An Emerging Disease Pathogenesis. *Clin Infect Dis*. 2010;50: 953–962. doi:10.1086/651080
12. Tabu C, Breiman RF, Ochieng B, Aura B, Cosmas L, Audi A, et al. Differing burden and epidemiology of non-Typhi Salmonella bacteremia in rural and urban Kenya, 2006-2009. *PLoS One*. 2012;7: e31237. doi:10.1371/journal.pone.0031237
13. Church J, Maitland K. Invasive bacterial co-infection in African children with *Plasmodium falciparum* malaria: a systematic review. *BMC Med*. BMC Medicine; 2014;12: 31. doi:10.1186/1741-7015-12-31
14. Takem E, Roca A, Cunningham A. The association between malaria and non-typhoid Salmonella bacteraemia in children in sub-Saharan Africa: a literature review. *Malar J*. 2014;13: 400. doi:10.1186/1475-2875-13-400
15. Krumkamp R, Kreuels B, Sarpong N, Boahen KG, Foli G, Hogan B, et al. Association Between Malaria and Invasive Nontyphoidal Salmonella Infection in a Hospital Study: Accounting for Berkson's Bias. *Clin Infect Dis*. 2016;62: S83–S89. doi:10.1093/cid/civ950
16. Mackenzie G, Ceesay SJ, Hill PC, Walther M, Bojang KA, Satoguina J, et al. A decline in the incidence of invasive non-typhoidal Salmonella infection in The Gambia temporally associated with a decline in malaria infection. *PLoS One*. 2010;5: e10568. doi:10.1371/journal.pone.0010568
17. Mtove G, Amos B, Nadjm B, Hendriksen ICE, Dondorp AM, Mwambuli A, et al. Decreasing incidence of severe malaria and community-acquired bacteraemia among hospitalized children in Muheza, north-eastern Tanzania, 2006-2010. *Malar J*. 2011;10: 320. doi:10.1186/1475-2875-10-320
18. Morpeth SC, Ramadhani HO, Crump JA. Invasive non-Typhi Salmonella

- disease in Africa. *Clin Infect Dis*. 2009;49: 606–11. doi:10.1086/603553
19. Feasey NA, Dougan G, Kingsley RA, Heyderman RS, Gordon MA. Invasive non-typhoidal salmonella disease: an emerging and neglected tropical disease in Africa. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2012;379: 2489–2499. doi:10.1016/S0140-6736(11)61752-2
 20. Patel RB, Burke TF. Urbanization--an emerging humanitarian disaster. *N Engl J Med*. 2009;361: 741–3. doi:10.1056/NEJMp0810878
 21. UN-HABITAT. The State of African Cities 2014: Re-imagining sustainable urban transitions. UN-HABITAT; 2014. doi:10.2174/97816080506351100101
 22. Razak F, Berkman L. Urban development in sub-saharan Africa: bearer of goods and risks. *PLoS Med*. 2014;11: e1001684. doi:10.1371/journal.pmed.1001684
 23. Cyril S, Oldroyd JC, Renzaho A. Urbanisation, urbanicity, and health: a systematic review of the reliability and validity of urbanicity scales. *BMC Public Health*. 2013;13: 513. doi:10.1186/1471-2458-13-513
 24. Vyas S, Kumaranayake L. Constructing socio-economic status indices: how to use principal components analysis. *Health Policy Plan*. 2006;21: 459–68. doi:10.1093/heapol/czl029
 25. Krefis AC, Schwarz NG, Nkrumah B, Acquah S, Loag W, Sarpong N, et al. Principal component analysis of socioeconomic factors and their association with malaria in children from the Ashanti Region, Ghana. *Malar J*. 2010;9: 201. doi:10.1186/1475-2875-9-201
 26. Riha J, Karabarinde A, Ssenyomo G, Allender S, Asiki G, Kamali A, et al. Urbanicity and lifestyle risk factors for cardiometabolic diseases in rural Uganda: a cross-sectional study. *PLoS Med*. 2014;11: e1001683. doi:10.1371/journal.pmed.1001683
 27. Ghana Statistical Service. 2010 Population & Housing Census. National Analytical Report. 2013.
 28. Kreuels B, Kobbe R, Adjei S, Kreuzberg C, von Reden C, Bäter K, et al. Spatial variation of malaria incidence in young children from a geographically homogeneous area with high endemicity. *J Infect Dis*. 2008;197: 85–93.

doi:10.1086/524066

29. UNICEF. Statistics | At a glance: Ghana [Internet]. [cited 8 Feb 2015]. Available: http://www.unicef.org/infobycountry/ghana_statistics.html
30. DeVellis RF. Scale Development: Theory and Applications. Applied Social Research Methods Series. 2003.
31. Netemeyer RG, Bearden WO, Sharma S. Scaling Procedures: Issues and Applications. SAGE Publications; 2003.
32. Ghana Statistical Service. 2010 Population & Housing Census. 2010.
33. Filmer D, Pritchett LH. Estimating wealth effects without expenditure data--or tears: an application to educational enrollments in states of India. *Demography*. 2001;38: 115–32.
34. Schellenberg JA, Victora CG, Mushi A, de Savigny D, Schellenberg D, Mshinda H, et al. Inequities among the very poor: health care for children in rural southern Tanzania. *Lancet*. 2003;361: 561–6. doi:10.1016/S0140-6736(03)12515-9
35. Thriemer K, Ley B, Ame S, von Seidlein L, Pak GD, Chang NY, et al. The burden of invasive bacterial infections in Pemba, Zanzibar. *PLoS One*. 2012;7: e30350. doi:10.1371/journal.pone.0030350
36. Novak NL, Allender S, Scarborough P, West D. The development and validation of an urbanicity scale in a multi-country study. *BMC Public Health*. *BMC Public Health*; 2012;12: 530. doi:10.1186/1471-2458-12-530
37. Unicef. Levels & Trends in Child Mortality Report 2013. New York: UNICEF. 2013.
38. Biggs HM, Lester R, Nadjm B, Mtove G, Todd JE, Kinabo GD, et al. Invasive *Salmonella* infections in areas of high and low malaria transmission intensity in Tanzania. *Clin Infect Dis*. 2014;58: 638–47. doi:10.1093/cid/cit798
39. Tatem AJ, Gething PW, Smith DL, Hay SI. Urbanization and the global malaria recession. *Malar J*. 2013;12: 133. doi:10.1186/1475-2875-12-133
40. Frank C, Krumkamp R, Sarpong N, Sothmann P, Fobil J, Foli G, et al. Spatial heterogeneity of malaria in Ghana – a cross-sectional study on the association

- between urbanicity and the acquisition of immunity. *Malar J. BioMed Central*; 2016; 1–10. doi:10.1186/s12936-016-1138-4
41. Westreich D. Berkson's Bias, Selection Bias, and Missing Data. *Epidemiology*. 2012;23: 159–164. doi:10.1097/EDE.0b013e31823b6296
 42. Novignon J, Nonvignon J. Socioeconomic status and the prevalence of fever in children under age five: evidence from four sub-Saharan African countries. *BMC Res Notes*. 2012;5: 380. doi:10.1186/1756-0500-5-380
 43. Deressa W, Ali A, Berhane Y. Household and socioeconomic factors associated with childhood febrile illnesses and treatment seeking behaviour in an area of epidemic malaria in rural Ethiopia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101: 939–47. doi:10.1016/j.trstmh.2007.04.018
 44. Filmer D. Fever and its treatment among the more and less poor in sub-Saharan Africa. *Health Policy Plan*. 2005;20: 337–46. doi:10.1093/heapol/czi043
 45. McMichael a J. The urban environment and health in a world of increasing globalization: issues for developing countries. *Bull World Health Organ*. 2000;78: 1117–26.
 46. Geldsetzer P, Williams TC, Kirolos A, Mitchell S, Ratcliffe LA, Kohli-Lynch MK, et al. The recognition of and care seeking behaviour for childhood illness in developing countries: a systematic review. *PLoS One*. 2014;9: e93427. doi:10.1371/journal.pone.0093427

Danksagung

Viele Menschen haben zur Verwirklichung dieser Dissertation beigetragen. Ihnen allen möchte ich herzlich für ihre Unterstützung danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Jürgen May und Herrn Prof. Dr. med. Bernd Salzberger, die mir diese Arbeit ermöglicht haben, für ihre Förderung und ihr Vertrauen.

Besonders bedanken möchte ich mich außerdem bei Ralf Krumkamp für seinen fachlichen Rat, seine große Hilfsbereitschaft und Geduld. Auch allen anderen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Infektionsepidemiologie am Bernhard-Nocht-Institut möchte ich herzlich danken. Es war eine große Freude, dort zu arbeiten.

Weiterhin danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Kumasi Centre for Collaborative Research und des St. Michael's Hospital in Pramso für die gute Zusammenarbeit und die schöne Zeit in Ghana.

Abschließend möchte ich mich bei den Kindern des St. Michael's Hospital und ihren Eltern bedanken, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Peter Sothmann
Adresse	Schulterblatt 24D, 20357 Hamburg
Geburtsdatum	28.02.1985
Geburtsort	Roth

Schulbildung

1991 – 1995	Grundschule Hilpoltstein
1995 – 2004	Gymnasium Hilpoltstein
2004	Abitur

Berufsausbildung

2005 – 2006	Berufsfachschule für Popularmusik Regensburg
-------------	--

Hochschulbildung

2006 – 2013	Studium der Humanmedizin, Universität Regensburg
2013	Approbation

Beruflicher Werdegang

seit 2014	Assistenzarzt I. Medizinische Klinik und Poliklinik Sektion Infektiologie und Tropenmedizin Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
-----------	---

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Hamburg, den 06.06.2016

Peter Sothmann

Originalarbeit

Urbanicity and paediatric bacteraemia in Ghana

—

A case-control study within a rural-urban transition zone

Peter Sothmann, Ralf Krumkamp, Benno Kreuels, Nimako Sarpong, Clemens Frank,
Lutz Ehlkes, Julius Fobil, Kennedy Gyau, Anna Jaeger, Benedicta Bosu,
Florian Marks, Ellis Owusu-Dabo, Bernd Salzberger, Jürgen May

PLOS ONE, 29. September 2015, pp. 1-11

Sothmann P, Krumkamp R, Kreuels B, Sarpong N, Frank C, Ehlkes L, et al.
Urbanicity and paediatric bacteraemia in Ghana - A case-control study within a rural-
urban transition zone. PLoS One. 2015;10(9):1–11.

RESEARCH ARTICLE

Urbanicity and Paediatric Bacteraemia in Ghana—A Case-Control Study within a Rural-Urban Transition Zone

Peter Sothmann^{1,2}, Ralf Krumkamp^{1,3*}, Benno Kreuels^{1,2,3}, Nimako Sarpong⁴, Clemens Frank^{1,5}, Lutz Ehlkes¹, Julius Fobil⁶, Kennedy Gyau⁴, Anna Jaeger¹, Benedicta Bosu⁴, Florian Marks⁷, Ellis Owusu-Dabo⁴, Bernd Salzberger⁸, Jürgen May^{1,3}

1 Research Group Infectious Disease Epidemiology, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg, Germany, **2** Division of Tropical Medicine, 1st Department of Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg, Germany, **3** German Centre for Infection Research (DZIF), partner site Hamburg-Borstel-Lübeck, Hamburg, Germany, **4** Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine, Kumasi, Ghana, **5** Institute of Microbiology and Hygiene, Charité-University Medicine, Berlin, Germany, **6** School of Public Health, University of Ghana, Accra, Ghana, **7** International Vaccine Institute (IVI), Seoul, Korea, **8** Department of Internal Medicine I, University Hospital Regensburg, Regensburg, Germany

* krumkamp@bnitm.de



OPEN ACCESS

Citation: Sothmann P, Krumkamp R, Kreuels B, Sarpong N, Frank C, Ehlkes L, et al. (2015) Urbanicity and Paediatric Bacteraemia in Ghana—A Case-Control Study within a Rural-Urban Transition Zone. PLoS ONE 10(9): e0139433. doi:10.1371/journal.pone.0139433

Editor: Delmiro Fernandez-Reyes, University College London, UNITED KINGDOM

Received: July 1, 2015

Accepted: September 14, 2015

Published: September 29, 2015

Copyright: © 2015 Sothmann et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was supported by the Bill & Melinda Gates Foundation (www.gatesfoundation.org/de, grant number: OPPGH5231), as well as by grants from the German Centre for Infection Research (Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, DZIF, www.dzif.de) to Ralf Krumkamp (grant number: 80 00 201-3, TI 03.001) and Benno Kreuels (grant number: TI 07.001). The funders had no role in study design, data collection

Abstract

Background

Systemic bacterial infections are a major cause of paediatric febrile illness in sub-Saharan Africa. Aim of this study was to assess the effects of social and geographical determinants on the risk of bacteraemia in a rural-urban transition zone in Ghana.

Methods

Children below 15 years of age with fever were recruited at an outpatient department in the suburban belt of Kumasi, Ghana's second largest city. Blood was taken for bacterial culture and malaria diagnostics. The socio-economic status of participants was calculated using Principle Component Analysis. A scale, based on key urban characteristics, was established to quantify urbanicity for all communities in the hospital catchment area. A case-control analysis was conducted, where children with and without bacteraemia were cases and controls, respectively.

Results

Bacteraemia was detected in 72 (3.1%) of 2,306 hospital visits. Non-typhoidal *Salmonella* (NTS; n = 24; 33.3%) and *Salmonella typhi* (n = 18; 25.0%) were the most common isolates. Logistic regression analysis showed that bacteraemia was negatively associated with urbanicity (odds ratio [OR] = 0.8; 95% confidence interval [CI]: 0.7–1.0) and socio-economic status (OR = 0.8; 95% CI: 0.6–0.9). Both associations were stronger if only NTS infections were used as cases (OR = 0.5; 95% CI: 0.3–0.8 and OR = 0.6; 95% CI: 0.4–1.0, respectively).

and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Conclusions

The results of this study highlight the importance of individual as well as community factors as independent risk factors for invasive bacterial infection (IBI) and especially NTS. Epidemiological data support physicians, public health experts and policy makers to identify disease prevention and treatment needs in order to secure public health in the transitional societies of developing countries.

Introduction

In 2012, three out of four deaths in African children under the age of five were due to communicable diseases and acute febrile illness was the most common cause of hospital admission on the continent [1,2]. Malaria is the predominant cause of systemic febrile illnesses in sub-Saharan Africa. Yet, additional causes of fever are increasingly the focus of research and public health campaigns [3,4]. Studies on paediatric febrile illness emphasize the role of invasive bacterial infections (IBI), which were found in up to 13% of febrile hospital admissions [1]. Moreover, little is known about the social and geographical determinants of IBI in Africa [5–7]. So far, only two studies from Kenya have described rural/urban differences in the incidence of *Salmonella* infections. Non-typhoidal *Salmonella* (NTS) was the leading rural pathogen with an incidence rate ten-fold higher compared to an urban site [6]. *S. typhi*, in contrast, had a fifteen-fold higher incidence rate amongst the urban population [7]. These findings suggest that factors related to the level of urbanicity may affect the distribution of IBIs. However, it is unclear whether individual or community factors are the major determinants of this discrepancy.

Developing countries are in the midst of massive social and economic transition. It is estimated that by 2050 Africa's urban population will have increased from 400 million to 1.2 billion. As a result, informal settlements with poor levels of infrastructure will extend and social differences will increase [8]. These profound changes in lifestyle and living conditions are likely to affect infectious disease epidemiology [9]. A better understanding of the epidemiological impact of social transition is crucial for future public health strategies in developing countries.

The aim of this study was to assess the effects of social and geographical determinants on the risk of bacteraemia in a rural-urban transition zone in Ghana. To account for the complexity of urbanization processes in developing countries [10], an urbanicity scale was developed, using rural/urban-key features representing the various aspects of urbanization in a developing region. In addition, the individual socio-economic status of study participants was estimated and both community-level and individual effects on the risk of childhood bacteraemia were assessed.

Methods

Study area

The study was conducted in the suburban belt of Kumasi, the capital of the Ashanti Region in Ghana. Kumasi is the region's economic and administrative centre and, with a total population of two million people, Ghana's second largest city. An annual population growth rate of 7.4% over the last decade has led to the expansion of Kumasi's periurban zone, particularly along the principal exit roads [11]. Study participants were recruited at St. Michael's Hospital (SMH) in Pramso, a town with 3,259 inhabitants located 20 km southeast of Kumasi along one of the major roads leaving the city. SMH is the biggest health care facility in the Bosomtwe District with a catchment area covering both Kumasi Metropolis and the Bosomtwe District. The

Bosomtwe District stretches from the suburbs of Kumasi to a largely rural countryside. Most of the primary vegetation has been cleared, giving way to predominantly bush and farmlands. Malaria is endemic with high transmission rates throughout the year [12]. Ghana's under-five mortality rate is 72 deaths per 1000 live births and the HIV prevalence is 1.4% amongst the adult population [13].

The Committee on Human Research, Publications and Ethics at the School of Medical Sciences, Kwame Nkrumah University of Science and Technology in Kumasi approved the study protocol and informed consent process.

Study population

Between January and December 2012, all children below 15 years presenting to the Outpatient Department (OPD) at SMH with fever (tympanic temperature of $\geq 38^{\circ}\text{C}$) were recruited if their caregiver gave written informed consent. Medical history and further socio-demographic data were obtained.

Laboratory diagnostics

A blood sample was taken from every child by venepuncture for malaria diagnosis and bacterial blood culture. One to three millilitres of blood were injected into vials for paediatric blood cultures (Becton Dickinson, NJ 07417, USA) and incubated in an automated BACTEC 9050 culturing instrument (Becton Dickinson). Broth from positive bottles was examined microscopically (Gram stain) and was further cultured on standard media (chocolate agar, MacConkey agar, and Columbia agar with 5% sheep blood). For malaria diagnosis Giemsa-stained thin and thick blood slides were prepared. Two independent readers examined the slides and a third reading was performed in case of discrepancies. In 39 (1.7%) patients malaria results were not available, and these patients were excluded from the respective analyses.

Urbanicity scale

A continuous numeric scale of urbanicity was constructed and validated according to the principles of scale development as described by DeVellis [14] and Netemeyer & Bearden [15]. To construct the scale, data on community characteristics were selected by literature review as well as extracted from the "2010 Population & Housing Census" conducted by the Ghana Statistical Service [16]. Additional information on available private services, road conditions and public transport within the communities was collected via systematic interviews in the communities. Variables were grouped into eight thematic scale components; namely population size, economic activity, education, health services, transportation, public and private services, sanitation, and housing. Each of these components accounted for ten points while variables within a component were weighted equally. Consequently, the final scale ranged from 0 to 80 points. To obtain a score for each community, points were accumulated according to the community's particular characteristics. Unidimensionality of the scale was tested by exploratory factor analysis (EFA), Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) measure was used to assess sampling adequacy and internal consistency was validated using Cronbach's alpha [17]. For more details on scale construction and validation results please refer to the supplementary material (Supplement 1).

Socio-economic status

To estimate the socio-economic status (SES) at an individual level, a scale was established using Principal Component Analysis (PCA) [18]. It was conducted with variables containing individual data on mother's education, living conditions (i.e., type of cooking energy, source of

drinking water, type of sanitation) and ownership of assets (i.e., mobile phone, television, computer, fridge). The model's correlation matrix was constructed using tetrachoric correlation coefficients for dichotomous variables. Again, sampling adequacy and internal consistency were assessed by KMO measure and Cronbach's alpha, respectively.

Statistical analysis

Participants with a positive blood culture served as cases, while controls had a negative blood culture result. A second case-control set up was done on isolate level, where NTS infection, the most common blood isolate in the study, defined cases while the same control group was used. Patients who showed growth of probable or possible contaminants (e.g., *Bacillus spp.*, *Micrococcus spp.* or coagulase-negative *Staphylococcus spp.*) were excluded from the study.

Associations with bacteraemia or NTS infection were calculated by logistic regression and displayed as odds ratios (ORs) with their corresponding 95% confidence intervals (CI). For this purpose, SES and urbanicity scores were categorized into four quartile-based groups (i.e., first quartile contains lowest SES/urbanicity score; fourth quartile contains highest SES/urbanicity score). Spearman's Rank Correlation Coefficient was calculated to assess associations between categorical variables. Finally, multivariate logistic regression models were established to calculate adjusted odds ratios (aOR) accounting for potential confounding. All analyses were carried out using Stata 12 (StataCorp LP, College Station, USA).

Results

A total of 2,306 hospital visits were included in the analysis. Patients were hospitalized for 375 (16.3%) of these visits, with an average hospital stay of 2.8 days [standard deviation (SD): ± 1.3]. Girls were slightly underrepresented in the study group ($n = 1,071$; 46.4%). The median age of the study children was 34 months (Interquartile range [IQR]: 16–63 months). Characteristics of the study participants are summarised in [Table 1](#).

Laboratory results

Bacteraemia was detected in 72 (3.1%) patients, who served as study cases. Median age of cases was 30 months (IQR: 18–65). Most frequent pathogens were NTS ($n = 24$; 33.3%), *Salmonella*

Table 1. Characteristics of cases and control living in the rural/urban study area.

Characteristics	Cases	Controls
Total, n (%)	72 (3.1)	2,234 (96.9)
Median age, months (IQR)	30 (18–65)	35 (16–62)
Female, n (%)	30 (41.7)	1,041 (46.6)
Malaria, n (%)	16 (22.2)	850 (38.8)
Median urbanicity, score (IQR)	46.5 (27.3–54.0)	53.5 (35.3–58.3)
Urbanicity quartile 1, n (%)	29 (40.3)	547 (24.5)
Urbanicity quartile 2, n (%)	13 (18.1)	440 (19.7)
Urbanicity quartile 3, n (%)	14 (19.4)	512 (22.9)
Urbanicity quartile 4, n (%)	16 (22.2)	735 (32.9)
Median SES, score (IQR)	1.4 (0.9–1.9)	1.7 (1.1–2.2)
SES quartile 1, n (%)	24 (33.3)	527 (23.6)
SES quartile 2, n (%)	24 (33.3)	573 (25.7)
SES quartile 3, n (%)	16 (22.2)	537 (24.0)
SES quartile 4, n (%)	8 (11.1)	597 (26.7)

Abbreviations: SES, socio-economic status; IQR, interquartile range.

doi:10.1371/journal.pone.0139433.t001

Typhi ($n = 18$; 25.0%) and *Streptococcus pneumoniae* ($n = 15$; 20.8%). Controls, which were blood culture negative, had a median age of 35 months (IQR: 16–62).

Malaria parasites were detected in 16 (22.2%) cases and 850 (38.8%) controls. In 1,345 (61.3%) patients neither bacteraemia nor parasitaemia were detected.

Study villages and urbanicity

The catchment area of SMH covered 73 communities spread over 375 km². Forty-nine (67.1%) communities were located in Bosomtwe District, 22 (30.1%) in Kumasi Metropolis and one each in Ejisu Juaben District and in Atwima Kwanwoma District. The population size per community ranged from 214 to 72,105 inhabitants, with a median of 1,608 (IQR: 738–8,150) inhabitants. The communities scored a minimum of 6.0 and a maximum of 78.5 points on the urbanicity scale, with a median of 31.3 (IQR: 20.5–65.3) points. A map with the study villages and their level of urbanicity is shown in [Fig 1](#).

Validation of the scale showed good unidimensionality (eigenvalue of the first factor = 6.1; overall variance explained by the first factor: 96.6%), good sampling adequacy (KMO measure for the first factor = 0.93), and a high internal consistency (Cronbach's alpha = 0.96).

Socio-economic status

To quantify the individual SES of study participants, a PCA was conducted on eight socio-economic characteristics. The analysis yielded an eigenvalue of 4.1 for the first component, with eigenvalues of 1.0 and below for the remaining components. A SES score was calculated from the first component of the PCA, which accounted for an overall variance of >50%. The KMO measure of 0.86 indicated good sampling adequacy, KMO values for all used variables were greater than 0.78. Cronbach's alpha of 0.70 showed moderate internal consistency.

Urbanicity, SES and bacteraemia

Overall, the proportion of positive blood cultures decreased with increasing urbanicity. From the lowest to the highest urbanicity group bacteraemia was diagnosed in 29 (5.0%), 13 (2.9%), 14 (2.7%), and 16 (2.1%) patients, respectively ([Fig 2](#)). In the bivariate analysis, the proportion of patients with bacteraemia decreased with an OR of 0.7 (95% CI: 0.6–0.9) along the urbanicity groups.

Looking at NTS alone, the frequency and proportion of cases showed a marked linear trend along the urbanicity groups. NTS was found in 14 (2.5%), 6 (1.4%), 3 (0.6%), and 1 (0.1%) patients from the lowest to the highest category ([Fig 1](#)). The association between urbanicity and NTS was strong with an OR of 0.5 (95% CI: 0.3–0.7) per category step. When NTS cases were excluded from the group of bacteraemia cases no statistical association between bacteraemia and urbanicity could be shown (OR = 0.9; 95% CI: 0.7–1.2).

The proportion of patients with bacteraemia decreased towards higher SES groups as well. From the lowest to the highest SES group, bacteraemia was found in 24 (4.4%), 24 (4.0%), 16 (2.9%), and 8 (1.3%) patients, respectively ([Fig 3](#)). The proportion of patients with bacteraemia decreased with an OR of 0.7 per SES category (95% CI: 0.6–0.9). Among the SES groups, NTS infection was found in 10 (1.9%), 10 (1.7%), 3 (0.6%), and 1 (0.2%) patients ([Fig 2](#)). Similarly to urbanicity, the association between SES and NTS was strong (ORs = 0.6; 95% CI: 0.4–0.8), while SES showed reduced associations with bacteraemia when NTS cases were excluded from the analysis (OR = 0.8; 95% CI: 0.6–1.0).

There was evidence for a weak correlation between urbanicity and SES (Spearman's rho = 0.34; $p < 0.001$), thus multivariate logistic regression models were established to account for potential confounding. In the adjusted models the association of both urbanicity and SES

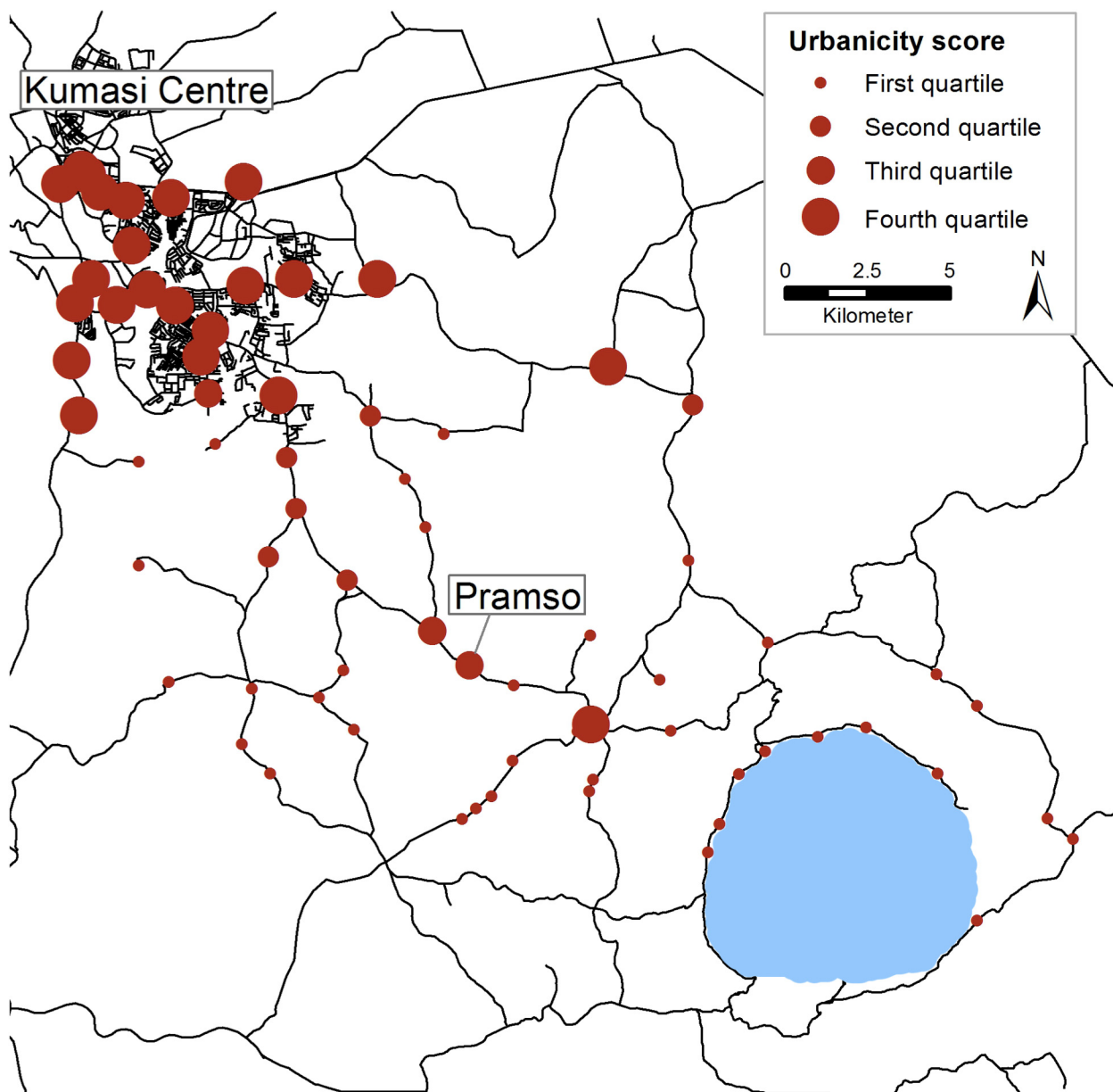


Fig 1. Map of the study area located within the Ashanti Region, Ghana. The level of urbanicity of a community is indicated by the size of the red dots.

doi:10.1371/journal.pone.0139433.g001

with bacteraemia remained comparable to the crude results (OR = 0.8; 95% CI: 0.7–1.0 and OR = 0.8; 95% CI: 0.6–0.9, respectively). Likewise, comparable effects were observed when modelling the correlation with NTS infection, with ORs of 0.5 (95% CI: 0.3–0.8) and 0.6 (95% CI: 0.4–1.0) for urbanicity and SES, respectively.

Discussion

Both higher urbanicity and SES were associated with lower odds of systemic bacterial infections in febrile children from a rural-urban transition zone in Ghana. These associations remained when urbanicity and SES were included in multivariate regression models highlighting that

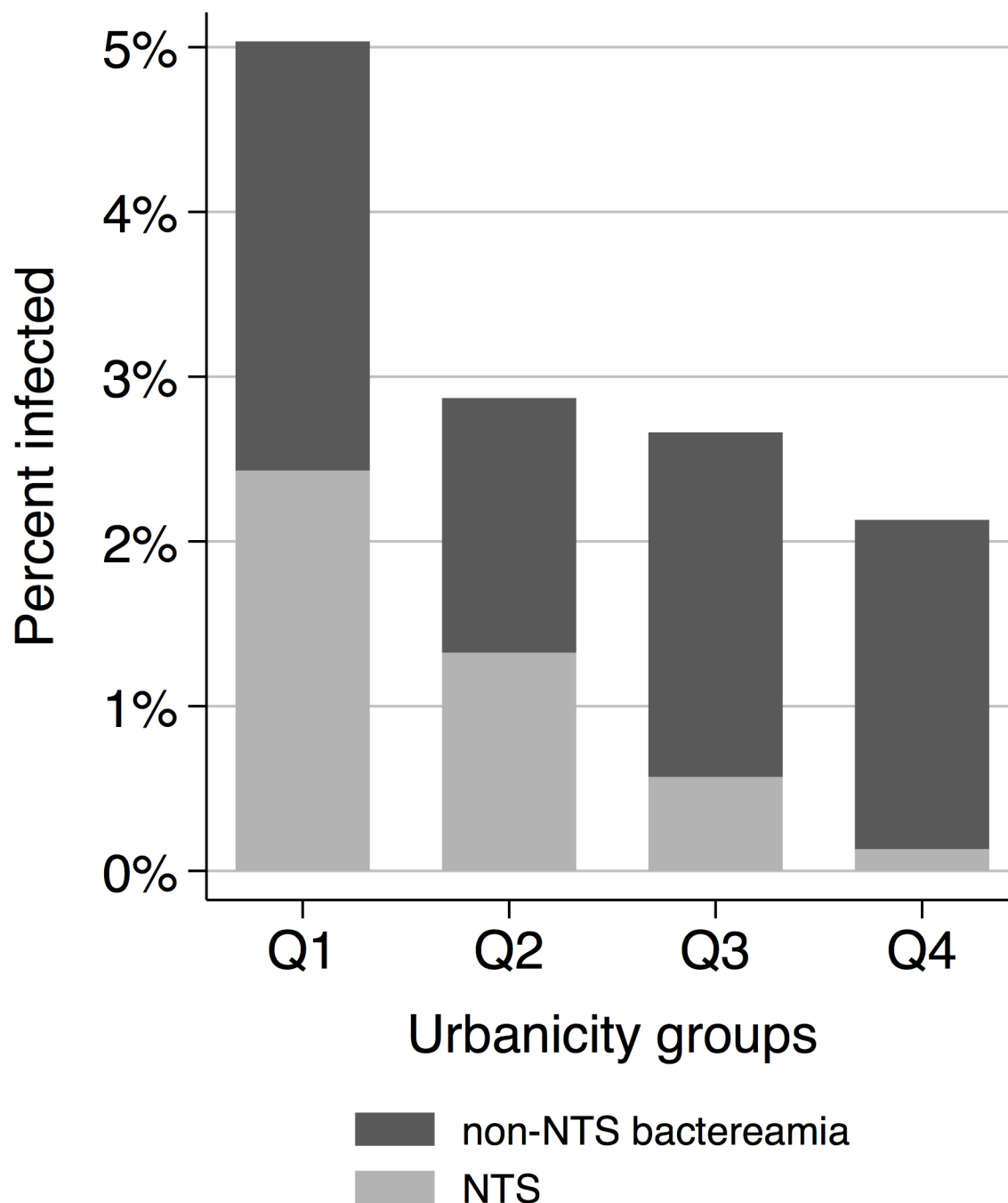


Fig 2. Frequency of non-typhoid *Salmonella* and other bloodstream infections among the four urbanicity groups (Q1 = low urbanicity and Q4 = high urbanicity).

doi:10.1371/journal.pone.0139433.g002

both are independent risk factors for IBI. As shown in a previous study [5], associations were mainly driven by NTS, the most frequent isolate in our study sample.

The proportion of bacteraemia decreased from the lowest to the highest urbanicity group. Low urbanicity status is generally associated with increased childhood mortality [19], but so far only a few studies have analysed the association between urbanicity and IBI in sub-Saharan Africa. Biggs et al. showed that the prevalence of bacteraemia was higher in a rural compared

to an urban site in Tanzania. These findings were largely driven by NTS, while other pathogens showed no urban and rural differences [5]. In accordance with that, our analyses yielded stronger effects of urbanicity on NTS than on unspecified bacteraemia and urbanicity showed no statistical association when cases of NTS were excluded. A comparable relationship was described from Kenya, where NTS accounted for 39% of rural and only 3% of urban blood culture isolates with an adjusted incidence rate ten times higher in the rural site [6].

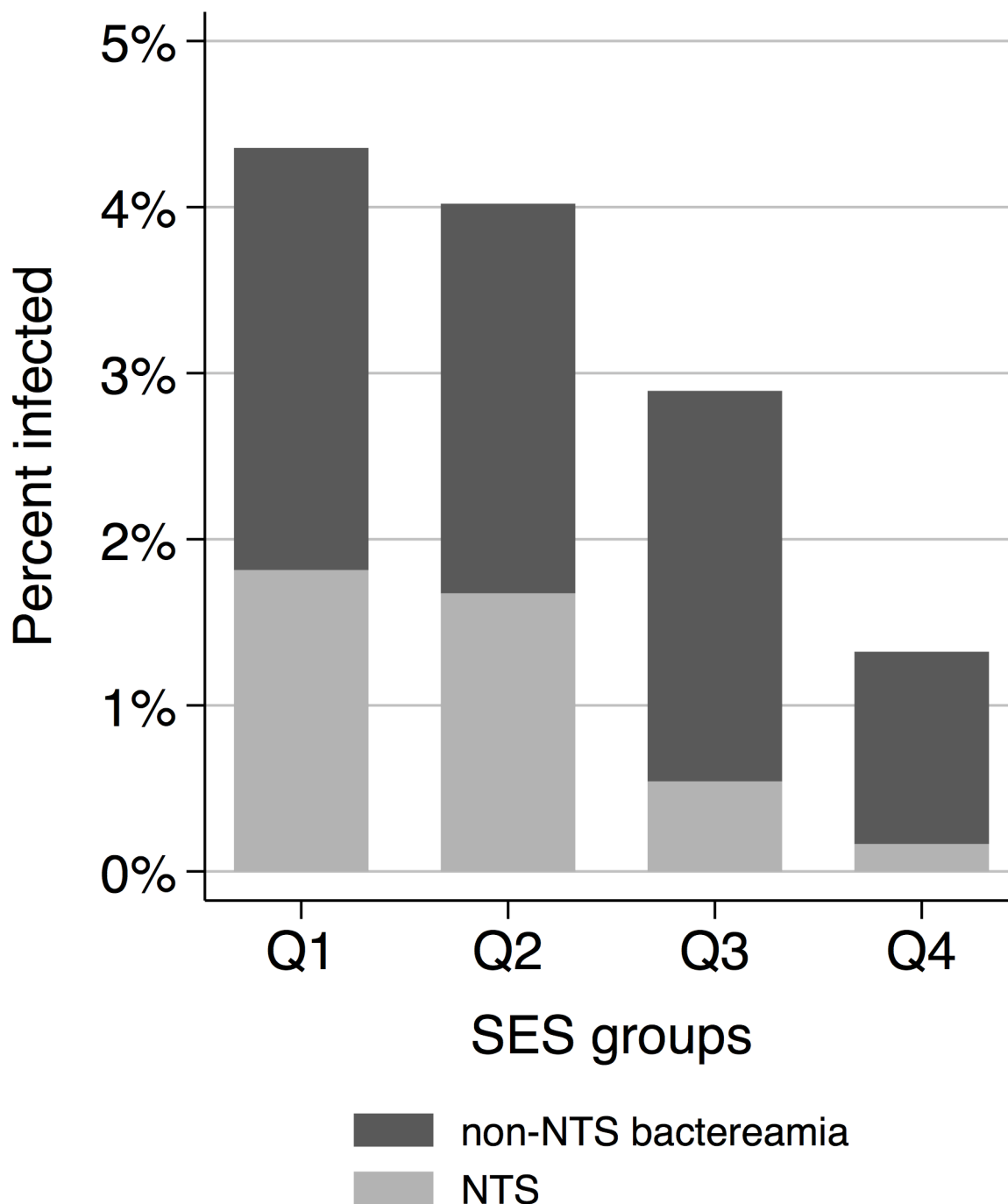


Fig 3. Frequency of non-typhoid *Salmonella* and other bloodstream infections among the four socio-economic status (SES) groups (Q1 = low SES and Q4 = high SES).

doi:10.1371/journal.pone.0139433.g003

We detected bacteraemia in 3.1% of febrile OPD children, a frequency similar to that in other OPD studies from sub-Saharan Africa. Brent et al. (2006) reported a rate of 2% in paediatric outpatients in Kenya [20] and Thriemer et al. (2012) reported a rate of 4% in outpatients of all ages in Zanzibar [21]. Yet, case numbers in our study were too small to assess effects at pathogen level apart from NTS. It remains unclear whether NTS was the main pathogen associated with urbanicity or if contrary effects in the heterogeneous group of pathogens obscured each other.

The observed association between NTS and urbanicity might be affected by associations between NTS and *Plasmodium falciparum* malaria. Several studies reported high NTS incidences in areas with high malaria prevalence and lower NTS numbers in areas with low malaria endemicity [22,23]. On a global scale, urbanization has been shown to coincide with decreased malaria transmission [24,25]. Even though it is unclear, whether these general findings can be applied to the complex epidemiological situation within a transition zone, they still indicate the role of *P. falciparum* malaria as a potential confounder for urbanicity. In our study malaria might consequently mediate the effect of urbanicity on NTS. Due to a selection bias (so called Berkson's bias) we were, however, not able to consider malaria in the regression analyses. In our hospital-based study, both cases and controls were recruited amongst symptomatic (febrile) patients. Hence, recruitment of patients without NTS was dependant on an alternative cause of fever, e.g. *P. falciparum* malaria. This biased the distribution of alternative pathogens among cases and controls and hampered further multivariate regression analyses [26,27].

In our study, the proportion of IBI decreased from the lowest to the highest SES group. Data on the relationship between SES and specific infectious diseases are scarce. In most studies, associations with non-specific acute febrile illnesses were reported [28] and these results are heterogeneous. While, for example, in one study conducted in four African countries, Ghana, Nigeria, Kenya and Sierra Leone, a higher likelihood of acute febrile illness in children with low SES was shown [29], studies from Tanzania and Ethiopia did not support this finding [28,30]. Furthermore, the analysis of demographic health surveys from 22 African countries yielded only a weak correlation between individual poverty and non-specific fever. However, there was evidence that the incidence of fever was influenced by the general level of wealth in the community [31]. To disentangle the effects of individual socio-economic and external community factors, we constructed multi-component measures of both determinants. In the multivariate model, effects of SES and urbanicity on bacteraemia were similar to those from the bivariate models. This provides evidence that both factors are considerable independent risk factors for childhood bacteraemia. Urbanicity and SES may influence the risk of bacteraemia via different mechanisms. Some key features of urbanicity are potential protective factors for bacteraemia, namely availability of tap water and sewage systems, access to education and health care, built environment and absence of agriculture [32]. However, low SES might prevent individuals from benefitting from them. Poor education and health related knowledge, low social status, and limited financial means might both increase disease risk, and also delay or prevent health-care utilisation and the initiation of appropriate treatment measures [28,32,33].

Conventional rural/urban classifications based on surrogate markers, such as population size or density, are inadequate to capture the complex process of urbanization [10]. Especially in transitional societies, where urbanization leads to various forms of settlements, considering the population structure solely will lead to a biased assessment. For example, rapidly growing settlements without proper urban infrastructure would score highly on a population-based scale, but score considerably less on a multi-component scale. Including further urban features, such as public transport, water and sanitation, in this assessment enables the quantification of gradual differences between communities [34]. This allows analyses of health effects on a finer scale as required to differentiate epidemiological outcomes in heterogeneous transition zones.

Conclusions

The results of this study highlight the importance of individual as well as community factors as independent risk factors for IBI and especially NTS. The processes of urbanization and social transition in sub-Saharan Africa are complex and more data are needed to disentangle their effects on the epidemiology of infectious diseases. Such data will support physicians, public health experts and policy makers to identify disease prevention and treatment needs in the transitional societies of developing countries.

Supporting Information

S1 Dataset. Study data (CSF file).
(CSV)

Acknowledgments

We are grateful to all the children who participated in this study and to the personnel at the SMH. Without their efforts this research study would not have been possible. Furthermore, we thank Cassandra Aldrich for her comments and for textual revision of the manuscript.

Author Contributions

Analyzed the data: PS RK BK LE. Contributed reagents/materials/analysis tools: FM. Wrote the paper: PS RK BK CF BS JM. Conducted laboratory analyses: KG BB. Coordinated hospital study: NS EO. Collected and managed data: JF AJ.

References

1. Reddy E A, Shaw A V, Crump J A. Community-acquired bloodstream infections in Africa: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10: 417–32. doi: [10.1016/S1473-3099\(10\)70072-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70072-4) PMID: [20510282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20510282/)
2. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379: 2151–61. doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)60560-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60560-1) PMID: [22579125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22579125/)
3. WHO. WHO | World Malaria Report 2013. World Health Organization; 2013.
4. D'Acremont V, Kilowoko M, Kyungu E, Philipina S, Sangu W, Kahama-Maró J, et al. Beyond malaria—causes of fever in outpatient Tanzanian children. *N Engl J Med*. 2014; 370: 809–817. doi: [10.1056/NEJMoa1214482](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214482) PMID: [24571753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24571753/)
5. Biggs HM, Lester R, Nadjm B, Mtove G, Todd JE, Kinabo GD, et al. Invasive *Salmonella* infections in areas of high and low malaria transmission intensity in Tanzania. *Clin Infect Dis*. 2014; 1–10.
6. Tabu C, Breiman RF, Ochieng B, Aura B, Cosmas L, Audi A, et al. Differing burden and epidemiology of non-Typhi *Salmonella* bacteremia in rural and urban Kenya, 2006–2009. *PLoS One*. 2012; 7: e31237. doi: [10.1371/journal.pone.0031237](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031237) PMID: [22363591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22363591/)
7. Breiman RF, Cosmas L, Njuguna H, Audi A, Olack B, Ochieng JB, et al. Population-based incidence of typhoid fever in an urban informal settlement and a rural area in Kenya: implications for typhoid vaccine use in Africa. *PLoS One*. 2012; 7: e29119. doi: [10.1371/journal.pone.0029119](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029119) PMID: [22276105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22276105/)
8. UN-HABITAT. The State of African Cities 2014: Re-imagining sustainable urban transitions. UN-HABITAT; 2014. doi: [10.2174/97816080506351100101](https://doi.org/10.2174/97816080506351100101)
9. Patel RB, Burke TF. Urbanization—an emerging humanitarian disaster. *N Engl J Med*. 2009; 361: 741–3. doi: [10.1056/NEJMp0810878](https://doi.org/10.1056/NEJMp0810878) PMID: [19692687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692687/)
10. Riha J, Karabarinde A, Ssenyomo G, Allender S, Asiki G, Kamali A, et al. Urbanicity and lifestyle risk factors for cardiometabolic diseases in rural Uganda: a cross-sectional study. *PLoS Med*. 2014; 11: e1001683. doi: [10.1371/journal.pmed.1001683](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001683) PMID: [25072243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25072243/)
11. Ghana Statistical Service. 2010 Population & Housing Census. National Analytical Report. 2013.

12. Kreuels B, Kobbe R, Adjei S, Kreuzberg C, von Reden C, Bäter K, et al. Spatial variation of malaria incidence in young children from a geographically homogeneous area with high endemicity. *J Infect Dis*. 2008; 197: 85–93. doi: [10.1086/524066](https://doi.org/10.1086/524066) PMID: [18171290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18171290/)
13. UNICEF. Statistics | At a glance: Ghana [Internet]. Available: http://www.unicef.org/infobycountry/ghana_statistics.html. Accessed 8 Feb 2015.
14. DeVellis RF. Scale Development: Theory and Applications. Applied Social Research Methods Series. 2003.
15. Netemeyer RG, Bearden WO, Sharma S. Scaling Procedures: Issues and Applications. SAGE Publications; 2003.
16. Ghana Statistical Service. 2010 Population & Housing Census. 2010.
17. Cyril S, Oldroyd JC, Renzaho A. Urbanisation, urbanicity, and health: a systematic review of the reliability and validity of urbanicity scales. *BMC Public Health*. 2013; 13: 513. doi: [10.1186/1471-2458-13-513](https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-513) PMID: [23714282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23714282/)
18. Vyas S, Kumaranayake L. Constructing socio-economic status indices: how to use principal components analysis. *Health Policy Plan*. 2006; 21: 459–68. doi: [10.1093/heapol/czi029](https://doi.org/10.1093/heapol/czi029) PMID: [17030551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17030551/)
19. Unicef. Levels & Trends in Child Mortality Report 2013. New York: UNICEF. 2013.
20. Brent AJ, Ahmed I, Ndiritu M, Lewa P, Ngetsa C, Lowe B, et al. Incidence of clinically significant bacteraemia in children who present to hospital in Kenya: community-based observational study. *Lancet*. 2006; 367: 482–8. doi: [10.1016/S0140-6736\(06\)68180-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68180-4) PMID: [16473125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16473125/)
21. Thriemer K, Ley B, Ame S, von Seidlein L, Pak GD, Chang NY, et al. The burden of invasive bacterial infections in Pemba, Zanzibar. *PLoS One*. 2012; 7: e30350. doi: [10.1371/journal.pone.0030350](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030350) PMID: [22363426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22363426/)
22. Takem E, Roca A, Cunningham A. The association between malaria and non-typhoid Salmonella bacteraemia in children in sub-Saharan Africa: a literature review. *Malar J*. 2014; 13: 400. doi: [10.1186/1475-2875-13-400](https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-400) PMID: [25311375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25311375/)
23. Church J, Maitland K. Invasive bacterial co-infection in African children with Plasmodium falciparum malaria: a systematic review. *BMC Med*. BMC Medicine; 2014; 12: 31. doi: [10.1186/1741-7015-12-31](https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-31) PMID: [24548672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24548672/)
24. Tatem AJ, Gething PW, Smith DL, Hay SI. Urbanization and the global malaria recession. *Malar J*. 2013; 12: 133. doi: [10.1186/1475-2875-12-133](https://doi.org/10.1186/1475-2875-12-133) PMID: [23594701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23594701/)
25. Hay SI, Guerra CA, Tatem AJ, Atkinson PM, Snow RW. Urbanization, malaria transmission and disease burden in Africa. 2005;3: 1–10.
26. Westreich D. Berkson's bias, selection bias, and missing data. *Epidemiology*. 2012; 23: 159–164. doi: [10.1097/EDE.0b013e31823b6296](https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31823b6296) PMID: [22081062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22081062/)
27. Hernán M a., Hernández-Díaz S, Robins JM. A structural approach to selection bias. *Epidemiology*. 2004; 15: 615–625. doi: [10.1097/01.ede.0000135174.63482.43](https://doi.org/10.1097/01.ede.0000135174.63482.43) PMID: [15308962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15308962/)
28. Schellenberg JA, Victora CG, Mushi A, de Savigny D, Schellenberg D, Mshinda H, et al. Inequities among the very poor: health care for children in rural southern Tanzania. *Lancet*. 2003; 361: 561–6. doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)12515-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12515-9) PMID: [12598141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12598141/)
29. Novignon J, Nonvignon J. Socioeconomic status and the prevalence of fever in children under age five: evidence from four sub-Saharan African countries. *BMC Res Notes*. 2012; 5: 380. doi: [10.1186/1756-0500-5-380](https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-380) PMID: [22840190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22840190/)
30. Deressa W, Ali A, Berhane Y. Household and socioeconomic factors associated with childhood febrile illnesses and treatment seeking behaviour in an area of epidemic malaria in rural Ethiopia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007; 101: 939–47. doi: [10.1016/j.trstmh.2007.04.018](https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2007.04.018) PMID: [17602716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17602716/)
31. Filmer D. Fever and its treatment among the more and less poor in sub-Saharan Africa. *Health Policy Plan*. 2005; 20: 337–46. doi: [10.1093/heapol/czi043](https://doi.org/10.1093/heapol/czi043) PMID: [16155065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16155065/)
32. McMichael a J. The urban environment and health in a world of increasing globalization: issues for developing countries. *Bull World Health Organ*. 2000; 78: 1117–26. PMID: [11019460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11019460/)
33. Geldsetzer P, Williams TC, Kirolos A, Mitchell S, Ratcliffe LA, Kohli-Lynch MK, et al. The recognition of and care seeking behaviour for childhood illness in developing countries: a systematic review. *PLoS One*. 2014; 9: e93427. doi: [10.1371/journal.pone.0093427](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093427) PMID: [24718483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24718483/)
34. Razak F, Berkman L. Urban development in sub-saharan Africa: bearer of goods and risks. *PLoS Med*. 2014; 11: e1001684. doi: [10.1371/journal.pmed.1001684](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001684) PMID: [25072301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25072301/)